

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕПАРИНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СТАЦИОНАРЕ

Работа была поддержана грантами РФФИ 15-34-70014 и 15-54-45036.

## RECENT METHODS OF MONITORING THE EFFECTIVENESS OF HEPARIN TREATMENT IN PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER LIMBS IN HOSPITAL

*A. Cherniakov  
A. Balandina  
D. Vardanyan  
A. Grigoriev  
V. Stupin*

### Annotation

A prospective observational study assessing the effectiveness of treatment of unfractionated (UFH) and low molecular (LMWH) heparins weight of 60 patients with thrombosis of the deep veins of the lower limbs. Using standard laboratory methods (APTT, anti-Xa activity, d-dimer) and Thrombodynamics. Thrombodynamics test evaluates the overall plasma hemostasis and is able to identify the state of hyper-, normo- and hypocoagulation. The study design was based on the time of blood sampling from the introduction of heparin.

Against the backdrop of ongoing heparin therapy showed a significant change in Vi and Vs Thrombodynamics test, Tlag changes were noted. According to the results of treatment of 60 patients with DVT revealed a negative correlation between the average force APTT, Vi and Vs during therapy with UFH and negative high correlation between some anti, Vi and Vs in the treatment of LMWH. Evaluation Vi and Vs hypocoagulation allows you to compare the effect of UFH and LMWH, which is not possible using routine tests of hemostasis evaluation. Thus, Thrombodynamics test indicators able to assess the degree of anticoagulation, developing on the background of heparin therapy, regardless of the used heparin.

**Keywords:** deep vein thrombosis, anticoagulation, coagulation tests, Thrombodynamics test.

**Черняков Артём Викторович**  
К.мед.н., Российский Научно-Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Баландина Анна Николаевна**  
К.биолог.н., Федеральный Научно-Клинический Центр Детской Гематологии, Онкологии и Иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

**Варданян Давид Мартинович**  
Ассистент, Российский Научно-Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Григорьев Алексей Сергеевич**  
Ассистент, Российский Научно-Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Ступин Виктор Александрович**  
Д.мед.н., Российский Научно-Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

### Аннотация

Проведено проспективное обсервационное исследование оценки эффективности терапии нефракционированным и низкомолекулярными гепаринами 60 пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Использовались стандартные лабораторные методы (АЧТВ, антиХа-активность плазмы, d-димер) и теста Тромбодинамика. Тест Тромбодинамика оценивает общее состояние плазменного гемостаза и способен выявить состояние гипер-, нормо- и гипокоагуляции. Дизайн исследования основывался на времени взятия крови от момента введения гепаринов.

На фоне проводимой гепаринотерапии выявлено достоверное изменение Vi и Vs теста Тромбодинамика, изменений Tlag не отмечалось. По результатам лечения 60 пациентов с ТГВ выявлена отрицательная корреляция средней силы между АЧТВ, Vi и Vs на фоне терапии НФГ и отрицательная высокая корреляция между антиХа, Vi и Vs при лечении НМГ. Оценка Vi и Vs позволяет сравнить гипокоагуляционный эффект НФГ и НМГ, что невозможно при использовании рутинных тестов оценки гемостаза. Таким образом, показатели теста Тромбодинамика способны оценить степень гипокоагуляции, развивающиеся на фоне гепаринотерапии вне зависимости от применяемого гепарина.

### Ключевые слова:

Тромбоз глубоких вен, антикоагулянтная терапия, показатели коагулограммы, тест Тромбодинамика.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы глубоких вен (ТГВ) конечностей и связанные с ними эмболические осложнения занимают третье место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта [4]. Примерно у трети больных, перенесших венозную тромбоэмболию, в течении 10 лет развиваются рецидивы заболевания [6]. Тромбозы глубоких вен ведут к развитию посттромбофлебитического синдрома в 20–50% случаев, в 5–10% развивается тяжелая хроническая венозная недостаточность, которая влияет на трудоспособность пациента, качество жизни, может приводить к инвалидизации больных [11]. Наиболее грозным осложнением венозных тромбозов глубоких вен конечностей является тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), в результате которой смертельный исход наступает в 6,2% случаях [1],[2]. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на выработку оптимальных схем лечения, тенденции к

снижению венозных тромбоэмболических осложнений не отмечается [5],[7]. Актуален данный вопрос и у пациентов, находящихся на длительном стационарном лечении, т.к. они входят в группу высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений [3],[8],[9],[10].

Основой современной тактики лечения пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) является антикоагулянтная терапия, направленная на снижение свертывающего потенциала системы гемостаза. Хирургические методы лечения применяются при высокой угрозе венозной тромбоэмболии и часто носят не-радикальный характер.

Гепаринотерапия с использованием нефракционированного (НФГ), низкомолекулярных (НМГ) гепаринов, фондапаринукса занимает важное место в структуре антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ в стационаре. Как правило, именно с назначения гепаринов начинается



Рис. 1. Фотографии роста фибринового сгустка (слева) и зависимость размера фибринового сгустка и площади спонтанных сгустков от времени (справа).

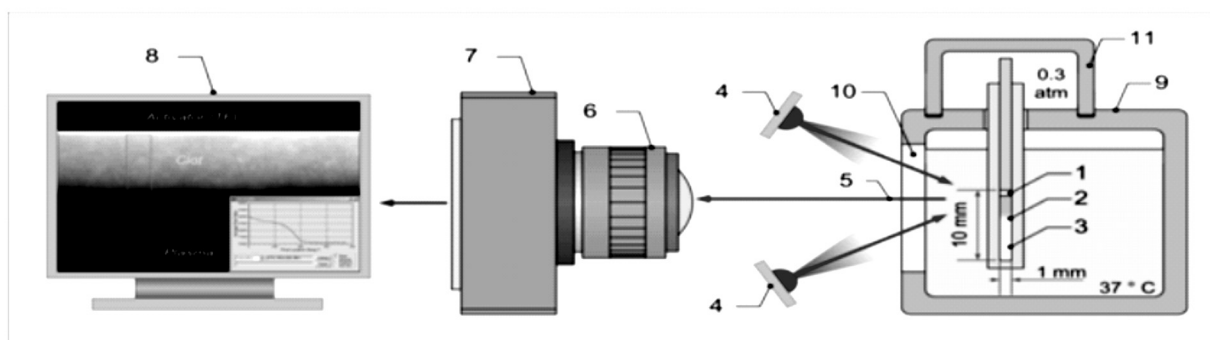


Рис. 2. Схема работы анализатора Тромбодинамика.  
 1 - иммобилизованный тканевой фактор, 2 - растущий фибриновый сгусток, 3 - плазма крови,  
 4 - освещающий светодиод, 5 - луч света, отраженный от фибринового сгустка, 6 - макрообъектив,  
 7 - фиксирующая камера, 8 - компьютерная анализирующая система, 9 - термостат, 10 - окно, 11 - крышка.

лечение пациентов с венозными тромбозами, постоянная внутривенная инфузия НФГ применяется у пациентов с ТЭЛА на ранних сроках. В дальнейшем, на амбулаторном этапе лечения пациентов с ТГВ гепаринотерапия уступает место варфарину или новым оральным антикоагулянтам (НОАК).

Оценка эффективности проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей осуществляется путем мониторинга лабораторных параметров свертывания крови (АЧТВ при применении нефракционированного гепарина, антиХа активности плазмы крови – при введении низкомолекулярных гепаринов, МНО – при варфаринотерапии), оценки динамики клинических проявлений и данных ультразвукового ангиосканирования, фиксирования венозных тромбозомболических осложнений (ТЭЛА) и кровотечений. Сравнить антикоагулянтный эффект НФГ и НМГ, применяя рутинные параметры контроля гемостаза, невозможно. Тест Тромбодинамика оценивает общее состояние плазменного гемостаза и способен выявить состояние гипер-, нормо- и гипокоагуляции на основании параметров  $T_{lag}$  (время задержки свертывания,  $N=0,6-1,5$  мин),  $V_i$  (начальная скорость роста сгустка,  $N=38-56$  мкм/мин) и  $V_{st}$  (стационарная скорость роста сгустка,  $N=20-29$  мкм/мин), что может помочь оценить и сравнить эффект от применяемых антикоагулянтов (Рис. 1). Исследование проводится в специализированной кювете в тонком слое плазмы без перемешивания, когда процесс свертывания активируется по внешнему пути на одной из стенок кюветы с нанесенным на нее тканевым фактором (Рис. 2). Фиксация роста сгустка производится цифровой фотокамерой в течение 45 минут, результаты передаются в компьютерную систему.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью работы является определение возможности применения теста Тромбодинамика в практике и сравнение его со стандартными параметрами коагулограммы (АЧТВ, антиХа активность плазмы крови) в оценке эффективности гепаринотерапии НФГ и НМГ у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обсервационное исследование оценки эффективности антикоагулянтного лечения пациентов старше 18 лет с верифицированным диагнозом тромбоза глубоких вен нижних конечностей с использованием стандартных лабораторных методов и теста Тромбодинамика, находившихся на лечении в ГКБ №15 им О.М. Филатова в период с 2012 по 2014 года. В исследование не включались пациенты имеющие на момент госпитализации любые кровотечения, со "старыми" флеботромбозами, принимающие антикоагулянты, у ко-

торых причиной развития флеботромбоза является многократное в/в введение наркотических средств, беременные и кормящие пациентки и пациенты, предполагаемый срок жизни которых на момент решения вопроса об участии в исследовании составляет менее 6 мес.

Всего в исследование включено 60 пациентов. Для достижения цели пациенты были разделены на 2 группы:

*1 группа* – пациенты получавшие НФГ в дозе 450 Ед/кг/сут подкожно под контролем АЧТВ ( $n=32$ ), средний возраст в группе составил  $63,2 \pm 15,6$  лет (от 28 до 87 лет).

*2 группа* – получавшие НМГ подкожно в перерасчете на кг/сут под контролем антиХа активности плазмы ( $n=28$ ), средний возраст в группе составил  $59,6 \pm 15,8$  лет (от 24 до 86 лет).

Средний срок обращения в стационар от момента начала заболевания составил  $57,1 \pm 41,5$  часов (в 1 группе –  $54,6 \pm 42,9$  ч, во 2 группе –  $59,9 \pm 40,5$  ч).

В 36,6% ( $n=22$ ) случаях была выявлена причина развития заболевания: у 6 пациентов тромбоз развился в течение 3 месяцев после перенесенной хирургической операции, у 5 – на фоне травмы нижних конечностей, у 2 – при тяжелой физической нагрузке, у 3 – в результате приема гормональных препаратов, у 6 – как осложнение тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. В 63,4% ( $n=38$ ) случаев тромбоз глубоких вен нижних конечностей был признан идиопатическим. При оценке сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистая патология (ИБС, гипертоническая болезнь) выявлена у 73,3% ( $n=44$ ), нарушение сердечного ритма – у 10% ( $n=6$ ), сахарный диабет – у 10% ( $n=6$ ), онкопатология – 8,3% ( $n=5$ ) пациентов, миома матки – у 1,6% ( $n=1$ ) женщин. В анамнезе у 10% ( $n=6$ ) пациентов имелись указания о ранее перенесенных тромбозах глубоких вен нижних конечностей. Достоверных различий в возрасте, сроке обращения в стационар, причине развития тромбоза и структуре сопутствующих заболеваний между группами не выявлено.

Всем пациентам во время пребывания в стационаре проводился стандартный объем диагностических методов, включавший в себя рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, УЗИ органов брюшной полости, при идиопатическом характере процесса для исключения онкопроцесса проводилась эзофагогастро-дуоденоскопия и ректороманоскопия. При подозрении на развитие тромбоза легочной артерии пациентам выполнялась ультразвуковая кардиография и мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием.

По результатам ультразвукового ангиосканирования

вен нижних конечностей поражение подвздошно-кавального сегмента выявлено у 38,3% (n=23), бедренно-подколенного – у 51,6% (n=31) пациентов. Поражение вен голени отмечалось в 10,1% (n=6) случаев. Пациенты с поражением бедренно-подколенного сегмента чаще встречались во 2 группе. Флотирующий характер головки тромба более 40 мм верифицирован у 3 пациентов. У 2 пациентов был верифицирован билатеральный тромбоз глубоких вен.

Оперативное лечение выполнено 3 пациентам: 2 пациентам с флотирующим тромбозом общей бедренной вены выполнена тромбэктомия из общей бедренной вены с перевязкой бедренной вены, 1 пациенту с флотирующим тромбом бедренной вены – перевязка бедренной вены.

*Для оценки состояния гемостаза и эффективности проводимой антикоагулянтной терапии в дизайне исследования были определены контрольные точки.*

**1 точка** (первые 24 часа от момента поступления): до начала проведения гепаринотерапии (оценка условий включения в протокол, проведение УЗАС вен нижних конечностей, взятие клинического и биохимического анализов крови, взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика для оценки первоначального статуса системы свертывания крови).

**2 точка** (2 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика через 2 ч после очередного введения НФГ (группа 1) или 4 ч после введения НМГ (группа 2) для оценки максимального эффекта гепаринов.

**3 точка** (3 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика через 4–6 ч от очередного введения НФГ (группа 1) или через 6–8 ч от очередного введения НМГ (группа 2) для оценки средней эффективности препарата.

**4 точка** (3–4 сутки от момента поступления): взятие коагулограммы и анализ крови с использованием теста Тромбодинамика перед очередным введением НФГ (группа 1) или НМГ (группа 2) для оценки минимального эффекта препарата.

Также на 3–4 сутки контролировался уровень тромбоцитов для исключения гепаринассоциированной тромбоцитопении, проводилось УЗАС вен нижних конечностей для оценки динамики тромбоза. После взятия образцов крови пациенту назначался варфарин в первоначальной дозе 5,0 мг/сут.

Статистическая обработка полученных результатов

исследования была проведена с использованием программы Statistica 6.0. Полученные данные были представлены в виде абсолютных и относительных частот. Непараметрические статистические критерии (точный критерий Фишера для бинарных признаков, критерий  $\chi^2$  Пирсона для порядковых данных, критерий Уилкоксона и U-тест Манна-Уитни для количественных данных) использовались для сравнительной оценки качественных и количественных данных, не имеющих нормального распределения. Оценка репрезентативности исследуемых выборок больных проводилась с использованием точного критерия Фишера (для бинарных признаков) и U-теста Манна-Уитни. Метод Спирмена применялся для выполнения корреляционного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Был проведен анализ параметров свертывания крови у пациентов с тромбозами глубоких вен перед началом антикоагулянтной терапии (Точка 1).

Достоверной разницы между средним значением уровня d-димера в обеих группах не выявлено (p=0,29) (Табл.1).

В 1 группе среднее значение АЧТВ соответствовало состоянию нормокоагуляции (Табл.1). По данным АЧТВ гиперкоагуляционное состояние выявлено у 31,3% (n=10) пациентов, нормокоагуляция – у 68,7% (n=20). Во 2 группе среднее значение АЧТВ также находилось в зоне нормокоагуляции (Табл.1). У 28,5% (n=8) пациентов 2 группы значение АЧТВ регистрировались ниже нормы, у остальных пациентов (n=20) – в диапазоне нормальных значений. Достоверной разницы между количеством пациентов с гипер- и нормокоагуляцией по данным АЧТВ в обеих группах не выявлено ( $\chi^2=0,003$ , df=1, p=0,96). Пациентов с признаками гипокоагуляции по значению АЧТВ не встречалось, т.к. анализы крови брались до начала какой-либо антикоагулянтной терапии. Среднее значение антиХа активности плазмы во 2 группе составило  $0,06 \pm 0,04$  ме/мл.

Среднее значение Vi у пациентов обеих групп находилось на верхней границе зоны нормокоагуляции, а среднее значение Vs – в зоне гиперкоагуляции (Табл.1). Статистической разницы между средними значениями Vi (p=0,12) и Vs (p=0,73) в обеих группах не выявлено.

В 1 группе у 37,5% (n=12), а во 2 группе у 67,9% (n=19) пациентов по данным Vi выявлено состояние гиперкоагуляции. В пределах нормы Vi зарегистрирован в 1 группе у 62,5% (n=20), во 2 – у 32,1% (n=9) пациентов. Статистической разницы между количеством пациентов

с гипер- и нормокоагуляцией в обеих группах по  $V_i$  не выявлено ( $\chi^2=0,016$ ,  $df=1$ ,  $p=0,9$ ).

По данным  $V_s$  состояние гиперкоагуляции в 1 группе выявлено у 53,1% ( $n=17$ ), во 2 группе – 60,7% ( $n=17$ ) пациентов. Нормокоагуляция по  $V_s$  зафиксирована у 46,9% ( $n=15$ ) пациентов 1 группы и 39,3% ( $n=11$ ) – 2 группы. Статистической разницы между количеством пациентов с гипер- и нормокоагуляцией в обеих группах по  $V_s$  не выявлено ( $\chi^2=0,109$ ,  $df=1$ ,  $p=0,74$ ). Пациентов с  $V_i$  и  $V_s$ , находящихся в области гипокоагуляции не отмечалось.

До начала антикоагулянтной терапии (Точка 1) не выявлено достоверных различий при сравнении количества пациентов с гипер- и нормокоагуляцией по данным АЧТВ и  $V_i$  (группа 1 –  $\chi^2=0,07$ ,  $df=1$ ,  $p=0,79$ , группа 2 –  $\chi^2=0,08$ ,  $df=1$ ,  $p=0,78$ ). По данным  $V_s$  пациенты с признаками гиперкоагуляции встречаются чаще, чем по АЧТВ. В 1 группе эти различия не являются статистически достоверными ( $\chi^2=2,31$ ,  $df=1$ ,  $p=0,13$ ), во 2 группе они значимы ( $\chi^2=4,63$ ,  $df=1$ ,  $p=0,03$ ).

Достоверной разницы между средним значением МНО ( $p=0,07$ ) и  $Tha_g$  ( $p=0,19$ ) у пациентов 1 и 2 групп не отмечалось, при этом оба параметра находились в границах нормы (Табл. 1).

Для оценки максимального терапевтического эффекта гепаринов (Точка 2) проводился контроль изменений в системе свертывания крови через 2–4 ч от момента введения НФГ и через 4–6 ч от момента введения НМГ. Указанные сроки выбраны на основе особенностей фармакодинамики используемых препаратов и охватывают период максимального действия.

При оценке среднего уровня d-димера в Точке 2 отмечается статистически незначимое снижение его уровня в 1 группе ( $p=0,15$ ) и достоверное во 2 группе ( $p=0,02$ ) по сравнению с Точкой 1. Достоверной разницы в среднем значении d-димера между группами в Точке 2 не выявлено (Табл. 1).

В 1 группе среднее значение АЧТВ находилось в зоне гипокоагуляции (Табл. 1). У 15,6% ( $n=5$ ) пациентов АЧТВ находилось в области гиперкоагуляции, у 50% ( $n=16$ ) – в границах нормы, гипокоагуляционное состояние по данным АЧТВ было достигнуто у 33,4% ( $n=11$ ) пациентов.

В 1 группе среднее значение  $V_i$  и  $V_s$  располагались в зоне гипокоагуляции (Табл. 1). Значение  $V_i$  в границах нормы зафиксировано у 50% ( $n=16$ ), снижение  $V_i$  до области гипокоагуляции – у 50% ( $n=16$ ) пациентов. У 43,8% ( $n=14$ ) параметр  $V_s$  находился в границах нормы, у 66,2% ( $n=18$ ) пациентов – в зоне гипокоагуляции. Пациентов со значением  $V_i$  и  $V_s$ , превышающих верхнюю границу не выявлено.

При сравнении количества пациентов с гипокоагуляцией по данным  $V_i$  и  $V_s$  на фоне гепаринотерапии НФГ больше, чем по значению АЧТВ, однако эти изменения не являются статистически достоверными ( $V_i$ :  $\chi^2=1,03$ ,  $df=1$ ,  $p=0,31$ ,  $V_s$ :  $\chi^2=2,27$ ,  $df=1$ ,  $p=0,13$ ).

Во 2 группе среднее значение антиХа активности плазмы располагалось в целевой зоне (Табл. 1). При этом у 39,3% ( $n=11$ ) пациентов его уровень не достиг целевых значений, а у 60,7% ( $n=17$ ) был выше 0,3 мкм/мин.

Во 2 группе среднее значение  $V_i$  и  $V_s$  располагались в области гипокоагуляции (Табл. 1). У 25% ( $n=7$ ) пациентов 2 группы значение  $V_i$  зафиксировано в зоне гипокоагуляции, в то же время у 85,7% ( $n=24$ )  $V_s$  – в зоне гипокоагуляции.

При введении НМГ на фоне его максимального эффекта по данным  $V_i$  отмечается достоверно меньшее количество пациентов с состоянием гипокоагуляции, чем пациентов с антиХа активностью плазмы, достигнувшей целевого значения ( $\chi^2=5,91$ ,  $df=1$ ,  $p=0,02$ ). В то же время, по данным  $V_s$  количество пациентов с гипокоагуляцией больше, чем пациентов с целевым значением антиХа активности, однако эта разница является статистически недостоверной ( $p=0,07$ ). Значение  $V_i$  в Точке 2 различалось между пациентами обеих групп ( $p=0,007$ ), достоверной разницы значений  $V_s$  не отмечалось ( $p=0,73$ ).

На фоне максимального эффекта гепаринов средние значения МНО и  $Tha_g$  у пациентов обеих групп находились в границах нормокоагуляции и их достоверных изменений по сравнению с Точкой 1 не выявлено и (Табл. 1).

Для оценки антикоагулянтного эффекта НФГ и НМГ в середине терапевтического воздействия (Точка 3), взятие анализа крови выполнялось через 4–6 часов после введения НФГ и 6–8 часов после введения НМГ.

При сравнении среднего уровня d-димера у пациентов 1 и 2 групп в Точке 2 и Точке 3 статистически значимых изменений не выявлено ( $p=0,28$  и  $p=0,68$ , соответственно). При этом уровень d-димера в 1 группе достоверно ниже, чем во 2 группе ( $p=0,02$ ) (Табл. 1).

В 1 группе средний уровень АЧТВ находился в зоне гипокоагуляции (Табл. 1). У 18,8% ( $n=6$ ) значение АЧТВ определялось в области гиперкоагуляции, у 34,3% ( $n=11$ ) – нормокоагуляции, у 46,9% ( $n=15$ ) – гипокоагуляции. Целевое значение зафиксировано у 5 пациентов.

В 1 группе среднее значение  $V_i$  располагалось в области нормокоагуляции ближе к нижней границе (Табл. 1). У 15,6% ( $n=5$ ) пациентов  $V_i$  находилось в области гиперкоагуляции. Состояние нормокоагуляции по  $V_i$  зафиксировано у 25% ( $n=8$ ), гипокоагуляции по  $V_i$  – у 59,4%

( $n=19$ ) пациентов. Среднее значение  $V_s$  располагалось в области гипокоагуляции (Табл.1). По данным  $V_s$  у 6,3% ( $n=2$ ) пациентов отмечались явления гиперкоагуляции, у 12,6% ( $n=4$ ) – нормокоагуляции, у 81,1% ( $n=26$ ) – гипокоагуляция.

При этом не выявлено достоверной разницы между количеством пациентов 1 группы в состоянии гипокоагуляции по АЧТВ и  $V_i$  ( $\chi^2=0,57$ ,  $df=1$ ,  $p=0,45$ ). Наблюдается достоверное преобладание пациентов в состоянии гипокоагуляции по  $V_s$  в сравнении с АЧТВ ( $\chi^2=6,76$ ,  $df=1$ ,  $p=0,009$ ).

Во 2 группе среднее значение антиХа располагается ниже целевого (Табл.1). У 32,1% ( $n=9$ ) пациентов антиХа достигал целевой зоны, у 67,9% ( $n=19$ ) находился ниже 0,3 ме/мл.

Во 2 группе среднее значение  $V_i$  находилось в зоне гипокоагуляции (Табл.1). У 7,1% ( $n=2$ ) пациентов зафиксировано состояние гипокоагуляции, у 92,98% ( $n=26$ ) значение  $V_i$  превышал 38 мкм/мин. Среднее значение  $V_s$  располагалось в зоне гипокоагуляции (Табл.1). У 57,1% ( $n=16$ ) пациентов выявлена гипокоагуляция, у 42,3% ( $n=12$ )  $V_s$  превышал значение 20 мкм/мин.

По данным антиХа активности количество пациентов с достигнутым целевым значением достоверно больше, чем пациентов с признаками гипокоагуляции по  $V_i$  ( $p<0,05$ ). В то же время достоверных различий в количестве пациентов с состоянием гипокоагуляции по  $V_s$  и пациентов с целевым антиХа активности не выявлено ( $p=0,11$ ). Выявлены достоверные различия по  $V_i$  ( $p<0,01$ ) у пациентов обеих групп, в то время как различия по  $V_s$  оставались недостоверными ( $p=0,532$ ).

Таким образом, в Точке 3 у пациентов 2 группы отмечается статистически недостоверное незначительное, повышение  $V_s$  ( $p=0,07$ ). При этом выявлено достоверное выраженное снижение антиХа активности ( $p=0,005$ ) и повышение  $V_s$  ( $p<0,05$ ).

В Точке 3 на фоне гепаринотерапии среднее значение МНО и  $\text{Тtag}$  у пациентов обеих групп находились в пределах нормы (Табл.1). Достоверно значимых изменений МНО и  $\text{Тtag}$  по сравнению с предыдущей точкой не выявлено.

Для оценки минимального антикоагулянтного действия (Точка 4) гепаринов анализировались параметры коагулограммы и Тромбодинамики перед очередным введением НФГ (8 ч от предыдущей инъекции) и НМГ (12 ч от предыдущего введения) в сроки 72–96 ч от момента поступления пациента.

На фоне минимального эффекта гепаринов в 1 груп-

пе отмечается достоверное увеличение среднего уровня d-димера ( $p=0,03$ ), при этом во 2 группе это увеличение не имеет статистической достоверности ( $p=0,44$ ) (Табл.1). Достоверных различий по уровню d-димера между группами не выявлено ( $p=0,47$ ) (Табл.1).

Среднее значение АЧТВ у пациентов 1 группы находится на уровне верхней границе нормы (слабый гипокоагуляционный эффект) (Табл.1).

В 1 группе у 18,8% ( $n=6$ ) пациентов зарегистрированы значения АЧТВ в области гиперкоагуляции, у 43,8% ( $n=14$ ) – в пределах нормальных значений, у 37,4% ( $n=12$ ) – в области гипокоагуляции. В 1 группе у 3 пациентов зафиксировано удлинение АЧТВ более чем в 2,5 раза, что вероятнее всего, связано с нарушением протокола (взятие анализа крови сразу после инъекции НФГ).

Среднее значение  $V_i$  у пациентов 1 группы находится в области нормокоагуляции (Табл.1). При этом у 21,9% ( $n=7$ ) пациентов 1 группы  $V_i$  находился в области значений гиперкоагуляции, у 37,5% ( $n=12$ ) – в пределах нормальных значений, у 40,6% ( $n=13$ ) – в области гипокоагуляции. Среднее значение  $V_s$  находится в области гипокоагуляции (Табл.1). У 15,6% ( $n=5$ ) пациентов 1 группы по данным  $V_s$  регистрировалось состояние гиперкоагуляции, у 28,1% ( $n=9$ ) – нормокоагуляции, у 56,3% ( $n=18$ ) – гипокоагуляции.

При сравнении количества пациентов в состоянии гиперкоагуляции по данным АЧТВ,  $V_i$  и  $V_s$  не отличается. Пациентов с признаками нормокоагуляции по данным АЧТВ больше, чем по  $V_i$  и  $V_s$ , хотя эти различия являются статистически недостоверными (АЧТВ/ $V_i$ :  $\chi^2=0,07$ ,  $df=1$ ,  $p=0,79$ ; АЧТВ/ $V_s$ :  $\chi^2=1,09$ ,  $df=1$ ,  $p=0,29$ ).

По данным  $V_i$  и, особенно,  $V_s$  пациентов с гипокоагуляцией больше, чем по данным АЧТВ, однако эти различия также являются статистически недостоверными (АЧТВ/ $V_i$ :  $\chi^2=0$ ,  $df=1$ ,  $p=1$ ; АЧТВ/ $V_s$ :  $\chi^2=1,57$ ,  $df=1$ ,  $p=0,21$ ).

Среднее значение антиХа активности у пациентов 2 группы в Точке 4 находилось ниже целевого уровня (Табл.1), при этом только у 32,1% ( $n=9$ ) пациентов отмечалось его целевое значение более 0,3 ме/мл.

Анализируя параметры Тромбодинамики, выявлено, что среднее значение  $V_i$  у пациентов 2 группы находится в области нормокоагуляции (Табл.1). При этом, у 29,9% ( $n=8$ ) пациентов 2 группы зафиксировано состояние гипокоагуляции.

Среднее значение  $V_s$  у пациентов 2 группе в Точке 4 располагается в области нормокоагуляции (Табл.1), при этом у 39,2% ( $n=11$ ) по  $V_s$  регистрируется состояние ги-

покоагуляции.

Достоверных различий в количестве пациентов с достигнутым целевым значением антиХа-активности и признаками гипокоагуляции по данным Vi и Vs не выявлено. При этом значения Vi имели достоверные различия ( $p < 0,01$ ), а различия по уровню Vs у пациентов обеих групп не отмечалось ( $p = 0,103$ ).

На фоне гепаринотерапии в Точке 4 у пациентов обеих групп изменений среднего значения MHO и Tlag не выявлено и оба параметра находились в границах нормокоагуляции (Табл.1).

Для оценки вероятности развития гепаринассоциированной тромбоцитопении на 3 сутки гепаринотерапии определялся уровень тромбоцитов в крови, который в 1 группе составил  $252,6 \pm 80,1 \times 10^9 / л$  (минимум –  $162 \times 10^9 / л$ , максимум –  $480 \times 10^9 / л$ ), во 2 группе –  $222,5 \pm 52,8 \times 10^9 / л$  (минимум –  $168 \times 10^9 / л$ , максимум –  $383 \times 10^9 / л$ ).

В эффективности терапии учитывалась динамика тромбоза, оцениваемая при УЗАС вен нижних конечностей. У пациентов обеих групп отрицательной динамики тромбоза по данным УЗАС не выявлено, клинически значимых кровотечений у пациентов обеих групп не отмечалось.

Анализ изменений АЧТВ при терапии НФГ в 1 группе

показал статистически достоверное удлинение АЧТВ при сравнении с состоянием до начала терапии и на фоне максимального терапевтического эффекта (с  $24,58 \pm 4,52$  сек (Точка 1) до  $38,04 \pm 32,95$  сек (Точка 2),  $p = 0,025$ ) и дальнейшее снижение в зависимости от времени взятия пробы крови ( $36,56 \pm 15,95$  сек в Точке 3,  $33,88 \pm 26,2$  сек в Точке 4) (Рис.3).

Во 2 группе на фоне лечения НМГ было выявлено статистически достоверное увеличение антиХа активности плазмы при максимальном антикоагулянтном действии препарата (с  $0,05 \pm 0,04$  ме/мл (Точка 1) до  $0,44 \pm 0,32$  ме/мл (Точка 2),  $p > 0,01$ ) с дальнейшим плавным снижением показателя в зависимости от времени взятия пробы крови ( $0,29 \pm 0,16$  ме/мл в Точке 3,  $0,18 \pm 0,12$  ме/мл в Точке 4) (Рис.3).

При анализе показателей Vi и Vs в обеих группах (вне зависимости от использованного гепарина) отмечается достоверное снижение Vi и Vs при сравнении начальных показателей в Точке 1 и максимальным терапевтическим эффектом гепаринов в Точке 2.

В 1 группе Vi с  $55,64 \pm 7,03$  мкм/мин в Точке 1 снижается до  $25,24 \pm 13,51$  мкм/мин в Точке 2 ( $p < 0,01$ ), Vs с  $30,73 \pm 6,83$  мкм/мин в Точке 1 до  $16,63 \pm 9,65$  мкм/мин в Точке 2 ( $p < 0,01$ ) (Рис.4).

Во 2 группе Vi снижается с  $58,22 \pm 5,53$  мкм/мин в Точке 1 до  $31,53 \pm 11,02$  мкм/мин в Точке 2 ( $p < 0,01$ ), Vs

Таблица 1.

Изменение средних параметров коагулограммы и теста Тромбодинамики на фоне гепаринотерапии.

Параметр	Точка 1		Точка 2		Точка 3		Точка 4	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
d-димер (мкг/дл)	$2,04 \pm 1,43$	$2,46 \pm 1,62$	$1,32 \pm 0,92$	$1,87 \pm 1,35$	$1,09 \pm 0,76$	$1,73 \pm 1,2$	$1,74 \pm 1,43$	$2,02 \pm 1,56$
АЧТВ (сек)	$24,58 \pm 4,52$	$27,78 \pm 3,04$	$38,04 \pm 32,95$	-	$36,56 \pm 15,95$	-	$33,88 \pm 26,2$	-
анти-Ха актив. (ме/мл)	-	$0,06 \pm 0,04$	-	$0,44 \pm 0,22$	-	$0,29 \pm 0,16$	-	$0,18 \pm 0,12$
MHO	$1,19 \pm 0,29$	$1,03 \pm 0,09$	$1,15 \pm 0,24$	$1,03 \pm 0,12$	$1,15 \pm 0,25$	$1,05 \pm 0,14$	$1,18 \pm 0,24$	$1,02 \pm 0,13$
Vi (мкм/мин)	$55,64 \pm 7,03$	$58,22 \pm 5,53$	$25,24 \pm 13,51$	$31,53 \pm 11,02$	$31,23 \pm 17,77$	$50,11 \pm 9,24$	$42,23 \pm 14,97$	$53,79 \pm 7,66$
Vs (мкм/мин)	$30,73 \pm 6,83$	$30,14 \pm 6,27$	$16,63 \pm 9,65$	$13,51 \pm 8,67$	$16,31 \pm 7,41$	$17,56 \pm 7,97$	$18,06 \pm 8,25$	$21,57 \pm 8,1$
Tlag (мин)	$0,96 \pm 0,23$	$0,89 \pm 0,17$	$1,06 \pm 0,33$	$0,88 \pm 0,21$	$1,14 \pm 0,56$	$0,87 \pm 0,16$	$0,99 \pm 0,31$	$0,88 \pm 0,13$

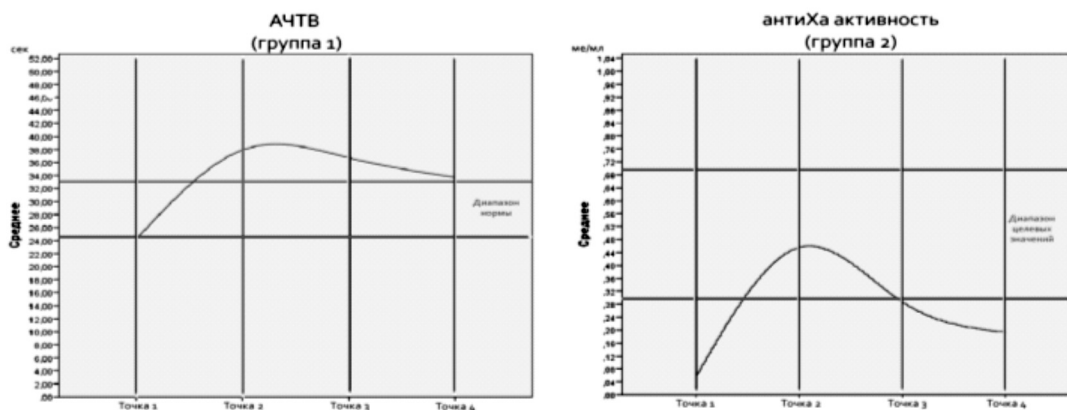


Рис.3. Изменения АЧТВ у пациентов 1 группы на фоне введения НФГ и антиХа-активности пациентов 2 группы на фоне введения НМГ.

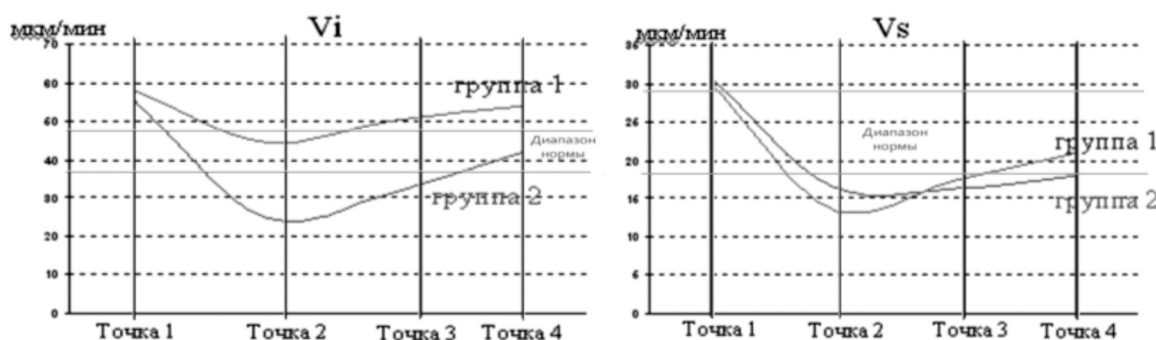


Рис.4. Изменения Vi и Vs теста Тромбодинамика у пациентов 1 и 2 группы на фоне гепаринотерапии.

с  $30,14 \pm 6,27$  мкм/мин в Точке 1 до  $13,51 \pm 8,67$  мкм/мин в Точке 2 ( $p < 0,01$ ). В дальнейшем при стихании антикоагулянтного эффекта наблюдалось плавное увеличение Vi и Vs в зависимости от срока взятия образца крови (Точка 3 и Точка 4) (Рис.4).

Таким образом, при проведении гепаринотерапии отмечалось достоверное изменение параметров АЧТВ (прием НФГ), антиХа активности (прием НМГ), Vi и Vs.

При анализе АЧТВ, Vi и Vs в 1 группе на фоне терапии НФГ выявлена отрицательная средняя корреляция между этими параметрами (коэф. Спирмена – 0,581 для АЧТВ и Vi, – 0,559 для АЧТВ и Vs).

Во 2 группе при введении НМГ между антиХа активностью плазмы, Vi и Vs выявлена отрицательная высокая корреляция (коэф. Спирмена для антиХа и Vi составил – 0,735, для антиХа и Vs – 0,836).

При проведении гепаринотерапии НФГ или НМГ параметры МНО и  $\text{Fag}$  достоверно не изменялись и оставались в пределах нормальных значений (Рис.3). Также практически не изменялся d-димер.

### Выводы

Для оценки антикоагулянтного эффекта НФГ у пациентов с ТГВ в рутинной практике применяется АЧТВ, для НМГ – определение антиХа активности плазмы крови. На фоне проводимой гепаринотерапии выявлено достоверное изменение Vi и Vs теста Тромбодинамика, изменений  $\text{Fag}$  не отмечалось. По результатам лечения 60 пациентов с ТГВ выявлена отрицательная корреляция средней силы между АЧТВ, Vi и Vs на фоне терапии НФГ и отрицательная высокая корреляция между антиХа активности плазмы, Vi и Vs при лечении НМГ. Параметр Vs позволяет сравнить гипокоагуляционный эффект НФГ и НМГ, что невозможно при использовании рутинных тестов оценки



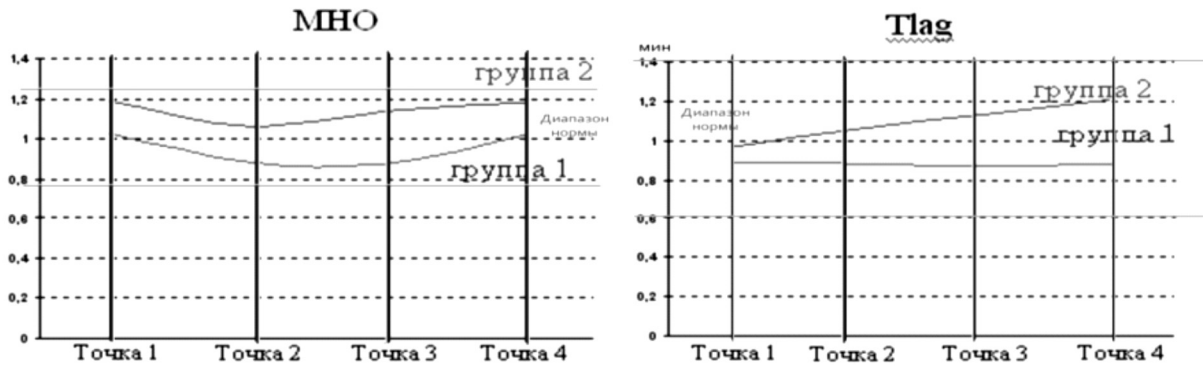


Рис.5. Изменения МНО и Tlag теста Тромбодинамика у пациентов 1 и 2 группы на фоне гепаринотерапии.

гемостаза. Таким образом, показатели теста Тромбодинамика способны достоверно оценить степень гипокоа-

гуляции, развивающиеся на фоне гепаринотерапии вне зависимости от применяемого гепарина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen A.T., Edmondson R. A. Phillips M. J. et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease. Haemostasis 1996;26:65 – 71.
2. Ferrari E. Baudouy M. Cerboni P. et al Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French multicentre registry. Eur Heart J 1997; 18: 685 – 691.
3. Goldhaber S. Z.; Grodstein F.; Stampfer M. J. et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women JAMA 1997; 277; 642 – 645.
4. Goldhaber SZ. In: Cardiovascular Medicine. 3. Willerson JT, Cohn JN, Wellens HJ, Holmers DR, editor. 2007. Venous disease; pp. 1705–1716. (London Limited).
5. Heit JA, Melton LJ 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, O’Fallon WM. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. Mayo Clin Proc. 2001 Nov;76(11):1102–10
6. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. Semin Thromb Hemost. 2002; 28 (suppl 2): 3–13.
7. Stein PD, Matta F, Dalen JE. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? Chest. 2011 Jun;139(6):1317–21.
8. White R.H., Zhou H., Romano P.S. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thrombos Haemost 2003, 90: 3: 446–455.
9. Yusuf HR, Reyes N, Zhang QC, Okoroh EM, Siddiqi AE, Tsai J. Hospitalizations of Adults >= 60 Years of Age With Venous Thromboembolism. Clin Appl Thromb Hemost. 2013 Jun 27
10. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. Флебология, 2010 Т4 – №1 – Выпуск 2 – 37с.

© А.В. Черняков, А.Н. Баландина, Д.М. Варданян, А.С. Григорьев, В.А. Ступин, ( the-harut.vip@mail.ru ), Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»,

